

## 【生物系】

研究課題名	カドヘリン接着分子群と細胞骨格の連携による細胞行動制御
研究代表者名	たけいち まさとし 竹 市 雅 俊 ( 理化学研究所・高次構造形成研究グループ・グループディレクター )

### 接着分子と骨格系の連携プレー

動物体は細胞が互いに接着することにより維持される。一方、胚の形態形成の過程では、細胞は必要に応じて形を変え、動き、再配列されながら、複雑な組織を構築する。すなわち、多細胞集団を形成・維持するためには細胞間接着の2つの側面が必要である。「安定な接着の維持」、及び、その「可変性」である。安定な接着はふつう細胞極性の維持、運動の抑制を伴い、一方、接着の不安定化は極性破壊と細胞運動の促進を伴う。すなわち、細胞の「接着」、「極性」、「運動」という現象は密接に関連し合っており、動物体形成の仕組みを理解するためには、これらの関係を明らかにすることが重要である。細胞を繋ぎ止めるための必須要素は細胞間接着分子だが、接着分子だけで極性や運動の制御はなし得ない。細胞内の運動装置、特に細胞骨格系と連携を取ることが必要である。

カドヘリンは、細胞間に分布するリセプター群(カドヘリンスーパーファミリー)で、そのうち、クラシックカドヘリンについては接着分子としての役割が確立している。他のメンバーについては機能未解明のものが多いが、細胞間相互作用に関わることは間違いない。そして、これらの多くが細胞骨格と相互作用している。クラシックカドヘリンの場合には、細胞質ドメインに結合するカテニンを介してアクチンと相互作用する。上皮細胞におけるカドヘリン-カテニン複合体は、細胞頂端部付近で環状のアクチン繊維と結合し、その収縮は細胞の再配列や、上皮細胞層の折れ曲がりなど、種々の形態形成過程に関与する。さらにこの領域には多くのレセプター類が集積しており、細胞間コミュニケーションのための重要なシグナル生成系を構成している。スーパーファミリーの一員 Fat カドヘリン、OL-プロトカドヘリンもまた異なる様式でアクチン重合を制御している。

本研究では、クラシックカドヘリン、および、スーパーファミリーメンバーの一部について、細胞骨格系との連携のしくみを研究し、その連携が、どのようにして種々の細胞行動を制御しているのか明らかにする。また、そのシステムが破綻したときに起きる問題、とくに、がん細胞の浸潤・転移の引き金となる細胞間の接着異常の原因解明を目指す。

#### 【キーワード】

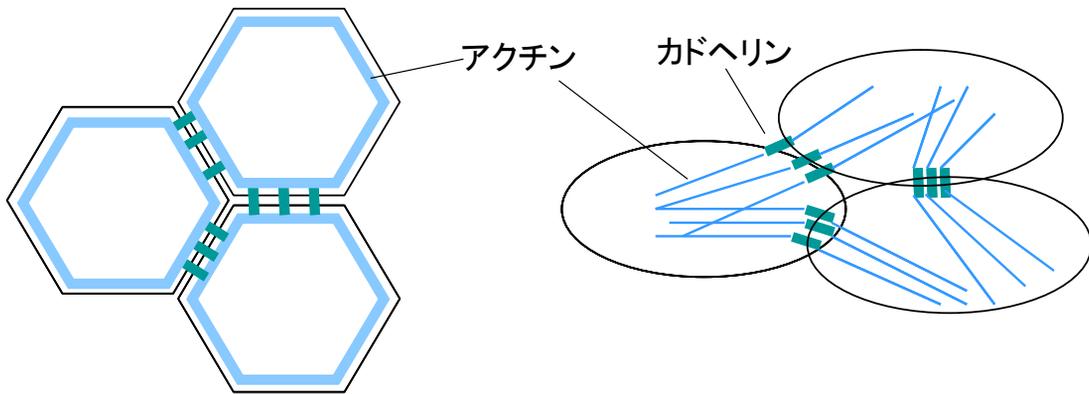
**細胞間接着分子**：隣り合う細胞どうしを連結させるタンパク質群。カドヘリンはその主要要素。

**細胞骨格**：アクチン、微小管など、細胞の形や運動を制御する構造タンパク質。

#### 【部会における所見】

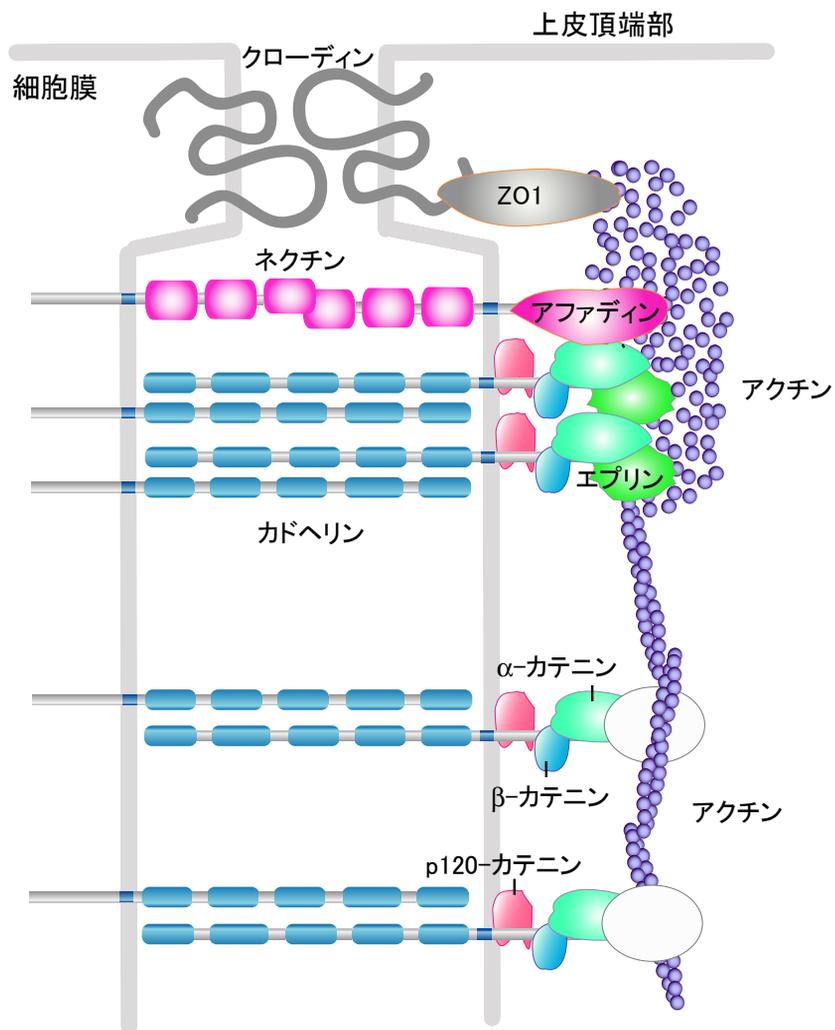
申請者はカドヘリン研究の世界的第一人者として、これまでの研究業績は国際的に非常に高い評価を得ている。本研究では、4つの大きな研究課題を掲げているが、そのほとんどが申請者自身の発見に基づく独創性の高いものであり、いずれも発展性が期待される研究計画となっている。このように、本研究は、当該研究分野をリードするものであり、新たなブレークスルーが期待され、日本が世界に誇る研究であり、特別推進研究に相応しいと判断した。

# カドヘリンと細胞骨格(アクチン)との関係



(上皮細胞)

(線維芽細胞)



(上皮細胞における細胞間結合の垂直断面)

## 【生物系】

研究課題名	膜交通における選別輸送の分子機構の解明と植物の高次システムへの展開
研究代表者名	なかの あきひこ 中野 明彦 ( 東京大学・大学院理学系研究科・教授 )

### 膜交通のメカニズムを目で見て理解し、高等植物の生命戦略を細胞の中から探る

タンパク質の細胞内輸送の中でもとくに重要なものの1つが、オルガネラ間を小さな膜小胞等を介してダイナミックに結ぶ膜交通である。膜交通は、小胞輸送とも呼ばれ、緻密に組み立てられた複雑な分子装置群が、小胞の出芽、繫留・融合などを通じてタンパク質の選別輸送を行う過程である。この選別過程は、交通を整理するためのきわめて重要な鍵であり、これまで数多くの研究者による精力的な研究が進められてきた。小胞形成の際の選別レセプターの同定や、小胞融合の特異性を厳重に決める何重もの安全機構の理解など、着実な進展が続いている。しかし、一見無秩序にも見える小胞の激しい動きの中で、どのようにして一方向性の輸送が実現され、また、特異性を決めるべき膜レセプターが、どのようにして自分自身の局在を決めるのかなど、まだまだ謎も多く残されている。本研究では、遺伝学的に変異株を単離することによって分子装置の役者を見つけ、生化学的な試験管内再構成によってその機能を解析するという、オーソドックスな分子細胞生物学の研究に加えて、生きた細胞の中で起こっている現象をそのままに「見る」方法論を推進する(ライブイメージング)。そこで得た知見から再び遺伝学と生化学のアプローチに戻り、分子レベルにおける徹底的な理解を目指す。モデル系としての出芽酵母を材料とした研究に加え、高等植物の示すさまざまな形態形成や環境応答反応において、重要な役割を果たす膜交通の役割を理解する。これまでに開発した超高感度高速共焦点レーザー顕微鏡をさらに改良、高性能化し、これを駆使して、未解決のまま残されてきた多くの謎を一気に解決していく。また、輸送反応の試験管内完全再構成や人工膜1分子観察などの *in vitro* のアプローチと、さまざまな変異株の利用などの *in vivo* アプローチを縦横に進めていく。さらに、高等植物において、細胞内の膜交通が組織レベル、さらには個体レベルでの高次機能で果たす役割を理解するために、シロイヌナズナを材料にした多面的なアプローチを行う。

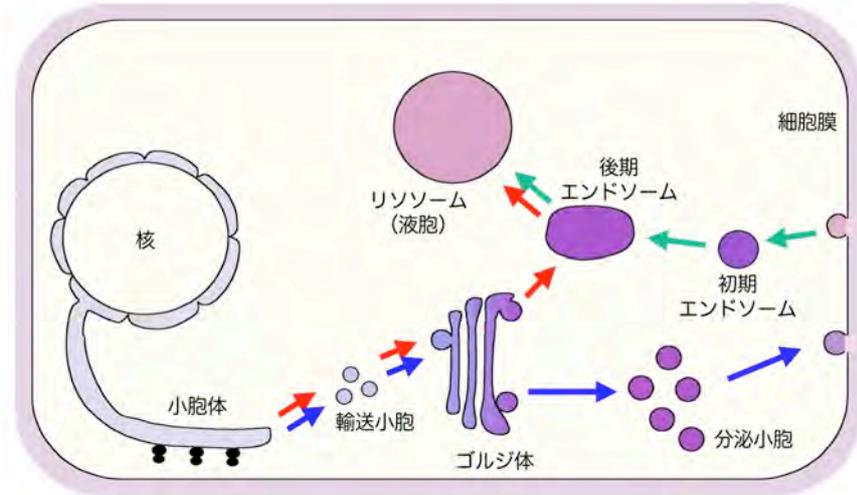
#### 【キーワード】

**膜交通**：膜小胞などを介して、小胞体、ゴルジ体など細胞小器官の間を輸送する過程。  
**ライブイメージング**：生きた細胞や組織の中の現象を蛍光タンパク質の標識などを利用して観察すること。新しい光学顕微鏡の開発で、時空間分解能が劇的に向上している。

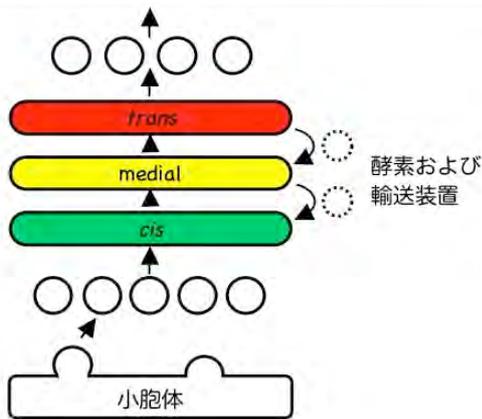
#### 【部会における所見】

申請者は、一貫して細胞内小胞輸送系に着目した研究を推進し、酵母細胞において、小胞輸送系を可視化した研究は独創的であり、世界的に非常に高い評価を得ている。さらに、本研究では、これまでの成果に基づき、可視化技術を向上させるとともに、高等植物にも研究を展開する計画になっており、大きな成果が期待できる。このように本研究は、国際的に高い評価を得ている研究を一層推進するという、特別推進研究の趣旨に合致した研究であり、採択すべき課題であると判断した。

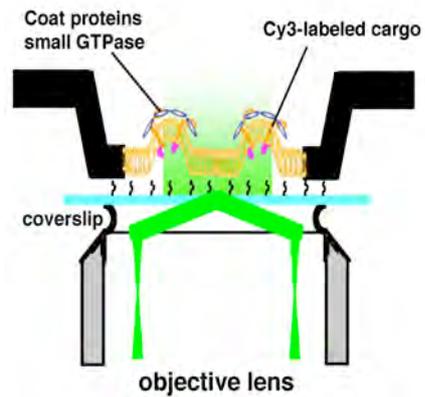
# 細胞内の膜交通と選別輸送



目で見ることでメカニズムを理解し



ゴルジ体槽成熟の証明



小胞形成の1分子観察

高等植物の生命戦略を細胞の中から探る

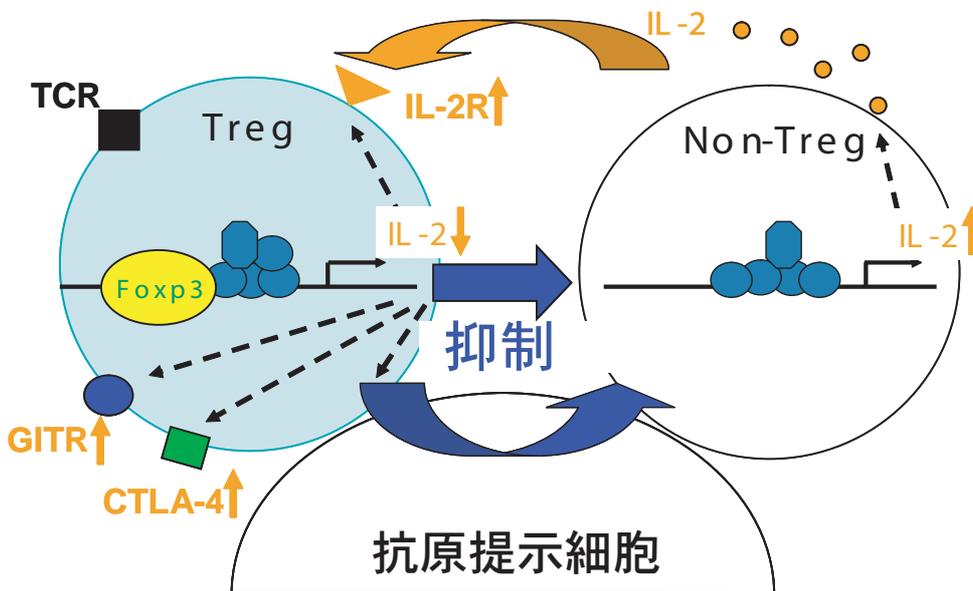
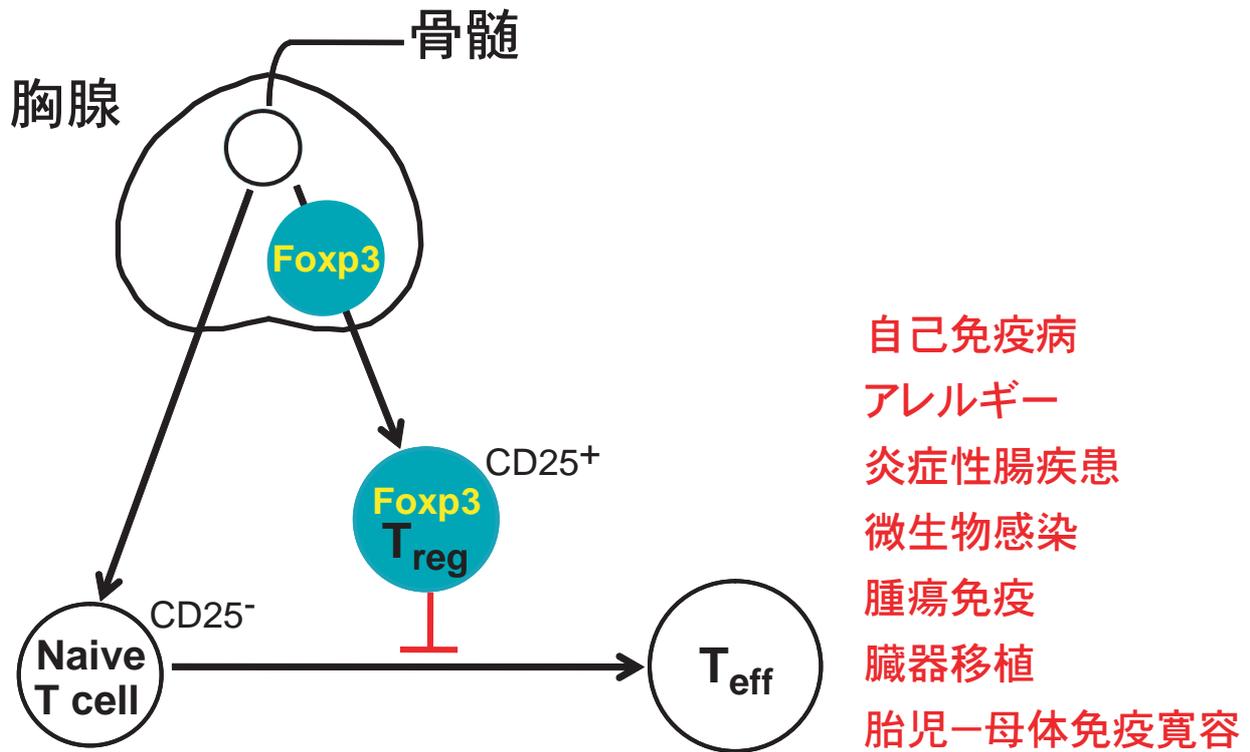


細胞内膜交通の制御が花成, 器官の形態形成, 成長を調節する

## 【生物系】

研究課題名	制御性T細胞機能の分子的基础に関する研究
研究代表者名	さかぐち しもん 坂口 志文 ( 京都大学・再生医科学研究所・教授 )
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px auto; width: fit-content;"><b>制御性T細胞による免疫応答の“負”の制御</b></div> <p>制御性T細胞 (Regulatory T cells、以下Tregと略) は、ヒトを含め哺乳動物の正常個体中に存在し、免疫応答に対する“負”の制御を司る。その異常は、正常自己組織に対する異常免疫応答としての自己免疫病 (例えばI型糖尿病、甲状腺炎)、過剰免疫反応としてのアレルギー、炎症性腸疾患など様々な免疫病の原因となる。一方、Tregの操作により、このような免疫病の治療・予防が可能である。さらに、Tregの減少、機能弱화를図れば、癌細胞に対する免疫応答を惹起、強化でき、逆に、Tregの増加、機能強化により、移植臓器に対する拒絶反応を抑制すれば、安定な移植免疫寛容を導入できる。即ち、免疫系に生理的に備わった免疫制御機構であるTregを標的として、生理的な免疫応答制御が可能である。</p> <p>転写因子Foxp3は、Tregに特異的に発現しており、その遺伝的異常は自己免疫病、アレルギー、炎症性腸疾患の原因となる。即ち、Foxp3を遺伝的に欠損させればTregが産生されず免疫病が発症する。また、正常T細胞にFoxp3を発現させれば、Tregに機能的に転換できる。これらの知見から、Foxp3は、Tregの発生・機能のマスター統御遺伝子と考えられる。</p> <p>本研究では、Foxp3分子に焦点を絞り、Tregの発生、機能の分子的基础を解明する。特に、Treg特異的転写因子Foxp3を中心として、Foxp3結合因子の同定によるFoxp3転写複合体の構造解明と抑制的転写プログラムの解明、Foxp3転写複合体が標的とする遺伝子群の同定と機能解析、さらに、Foxp3上流シグナルの解析を行うと共に、鍵となる遺伝子についてTreg特異的遺伝子欠損マウス、特定遺伝子変異導入マウスを作製して生体内でのTreg機能を解析する。その研究結果に基づき、Foxp3に制御されるTreg機能分子の機能操作 (単クローン抗体、サイトカイン、小分子) による免疫応答制御の可能性を探る。</p> <p>本研究の意義は、現在Treg研究の中心課題である抑制機能の分子レベルの理解を進め、Tregによる免疫システム制御という新たな概念に基づき、アレルギー・自己免疫疾患、難治感染症、悪性腫瘍の治療と予防、また移植免疫寛容の誘導など、新たな免疫治療法の基礎を確立しようとするところにある。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px auto; width: fit-content;"><p>【キーワード】</p><p><b>制御性 T 細胞</b> : 正常個体の末梢リンパ球中、CD4<sup>+</sup>T 細胞の約 10% を占め、免疫抑制機能に特化したリンパ球群であり、転写因子 Foxp3 を特異的に発現する。その量的、機能的異常は様々な免疫病の原因となる。</p></div>	
<b>【部会における所見】</b>	
<p>申請者の制御性 T 細胞、特に Foxp3 に関する研究業績は独創性に富み、また、国際的にも高いレベルに達している。申請者の従来の実績、国際的競争力を考慮すると抑制機構の分子機構の解明の課題は十分に遂行出来ると判断され、特別推進研究として採択に値する。</p>	

# 制御性T細胞による免疫応答の“負”の制御



制御性T細胞 (Treg) は、様々な病的、生理的免疫応答の抑制的制御を司る。Tregの特徴は、その多くが胸腺で機能的に成熟した形で産生され、CD25 (IL-2レセプター) を構成的に発現し、その維持にはIL-2を必要とする。転写因子Foxp3は、Treg特異的に発現し、Tregの産生、機能のマスター統御分子である。例えば、Foxp3は、IL-2の産生を抑制し、CD25、CTLA-4、GITRなどのTreg機能分子の発現を亢進する。本研究では、Foxp3を中心にして、Tregの産生機構、抑制機能の分子的基础を解明し、免疫疾患の新しい治療法、予防法の確立をめざす。

## 【生物系】

研究課題名	コンデンシンによる染色体構築の分子メカニズム
研究代表者名	ひらの たつや 平野 達也 ( 理化学研究所・主任研究員 )

### 染色体構築の謎を解く

染色体は、細胞周期の過程で様々な構造変換を遂げる。その中で最大のイベントは分裂期における「染色体凝縮」であり、これは複製した遺伝情報を娘細胞へ分配するための重要な準備段階として機能している。この分裂期の染色体構築において中心的な役割を果たしているのが、コンデンシンと呼ばれるタンパク質複合体である。本課題では、このコンデンシン複合体に焦点をあて、幅広いアプローチ（細胞生物学・分子生物学・生化学・構造生物学・生物物理学等）と多彩な実験系（ツメガエル卵抽出液・培養細胞・マウス生殖細胞等）を駆使して、染色体の高次構造とダイナミクスについての包括的な研究を行う。

コンデンシンは、もともと分裂期染色体の凝縮を担う中心因子として発見されたが、最近では分裂期以外でも様々な染色体機能において本質的な役割を果たしていることが明らかになりつつある。本研究課題では、高等真核細胞に存在する2つのコンデンシン複合体の時空間制御を解析し、これまで見逃されてきた染色体複製と凝縮の機能連係を明らかにすることにより、細胞周期を通じた染色体ダイナミクスの総合的理解を目指す。また、体細胞分裂と減数分裂におけるコンデンシンの役割を比較検討するとともに、タンパク質マシンとしてのコンデンシンの構造と機能を詳細に解析し、染色体構築の分子メカニズムを解明する。こうした幅広い研究から得られる成果を統合することにより、「ポストゲノム時代の新しい染色体生物学」を開拓し発展させていく。

染色体の構築と分配の問題は、基礎生物学における本質的な問題であるばかりでなく、がん細胞の増殖、生殖細胞の形成、さらには個体発生とも深く関連する。実際、最近になって、コンデンシン（あるいはその姉妹複合体であるコヒーシン）の制御異常とヒト遺伝疾患の関連についての報告が相次いでいる。こうした背景から、本課題の成果は、基礎医学および臨床医学の分野に対して大きな波及効果を及ぼすものと期待される。

#### 【キーワード】

**コンデンシン**：染色体の高次構築において中心的な役割を果たしているタンパク質複合体。DNA 依存性の ATP 加水分解活性をもつ。バクテリアからヒトまで広く保存されており、高等真核細胞では2種（コンデンシン I と I I）の存在が知られている。

#### 【部会における所見】

申請者はコンデンシンの発見者として国際的にも高い評価を受けており、染色体構築研究の世界のトップランナーとして活躍してきた。本研究は、これまでの申請者の独創的な研究成果に基づき、コンデンシンの分裂期での機能のみならず、分裂間期での新たな機能解明をも視野に入れた研究計画となっており、新しい数多くの知見が得られることが期待できる。染色体構築原理に関する本研究は、基礎生物学のみならず、医学などの幅広い分野に影響をあたえるものであり、特別推進研究として採択すべきであると判断した。

# コンデンシンによる染色体構築の分子メカニズム

## 3つの研究目標

- (1) コンデンシンの分布を規定する染色体因子の同定
- (2) コンデンシンの細胞周期制御の解析
- (3) コンデンシンの分子活性・分子構造の解析

### 幅広いアプローチ

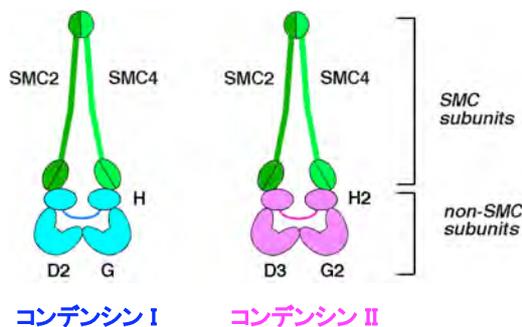
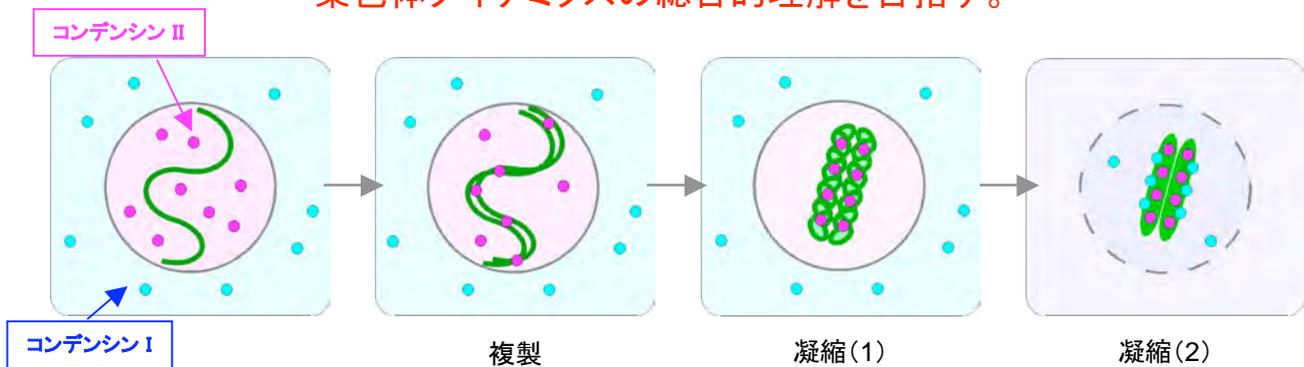
生化学  
細胞生物学  
構造生物学  
生物物理学 等



### 多彩な実験系

ツメガエル卵抽出液  
培養細胞  
マウス生殖細胞  
バクテリア細胞 等

コンデンシンの時空間制御の解析から、  
染色体ダイナミクスの総合的理解を目指す。



分子機械としてのコンデンシンの  
構造と機能を理解し、  
染色体凝縮の謎に挑む。

### 広範な波及効果

がん細胞の増殖制御  
生殖細胞の形成  
染色体制御異常を伴うヒト遺伝疾患

## 【生物系】

研究課題名	自然免疫の包括的研究
研究代表者名	あきら しずお 審良 静男 (大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・教授)

### 自然免疫システムの解明：病原体認識から獲得免疫成立まで。

自然免疫は、感染病原体の初期認識、炎症の惹起や、その後の獲得免疫機構の活性化に重要な役割を果たしている。免疫系の包括的な理解に加え、様々な免疫疾患の病因・病態解明のためにも、自然免疫系の分子機構の全容解明は必要不可欠である。また、感染症、癌、自己免疫疾患を含む種々の疾患に対する免疫療法の導入にも、自然免疫系の機構解明が期待されている。

本研究では、これまで研究代表者らが明らかにしてきた **Toll-like receptor (TLR)**ファミリーなど病原体認識に関わるパターン認識受容体の自然免疫における役割の解明を足がかりに、自然免疫系の分子機構を包括的に理解し、獲得免疫系成立のメカニズムを明らかにしていく。遺伝子改変マウスにおける遺伝子、蛋白質の発現変化を網羅的に野生型マウスと比較解析するとともに、その分子に会合する新たな分子の同定も行う。さらに、これらの解析で新たに同定された分子の生理機能を、遺伝子改変マウスの作製解析により明らかにしていく。このように、ひとつの分子にこだわらず、自然免疫に重要な役割を果たす分子群の機能を生体レベルで明らかにすることにより、自然免疫系の分子機構を包括的に理解し、免疫系の全体像を明らかにしていく。また、これまでの免疫研究は主に体内より取り出した細胞や、培養した細胞を用いて行われてきた。しかしながら、生体内における免疫細胞挙動、活性化は、体外に取り出した状況から類推されるものとは異なることが知られてきており、免疫応答の時間的空間的制御を研究する必要性が叫ばれてきている。我々は、これまでほとんどなされていない自然免疫細胞挙動や活性化の生体内における可視化を行い、免疫系の制御機構の理解を深めることを目指す。

本研究の成果から、将来的にさまざまな免疫関連疾患の原因究明や免疫療法の開発に繋がることが期待される。

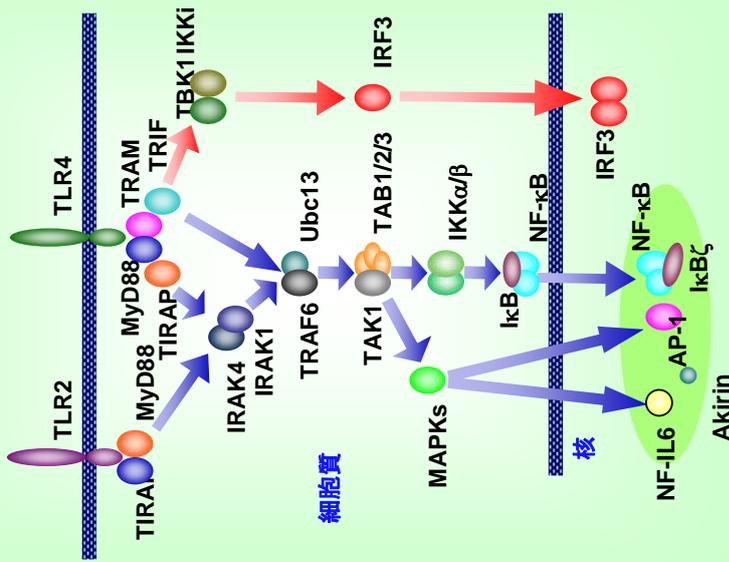
#### 【キーワード】

**自然免疫**：病原体の感染を初期に認識し排除する免疫機構。近年、自然免疫が、特異的に病原体を認識し、獲得免疫機構の活性化に対しても必須の役割を果たしていることが明らかとなってきた。

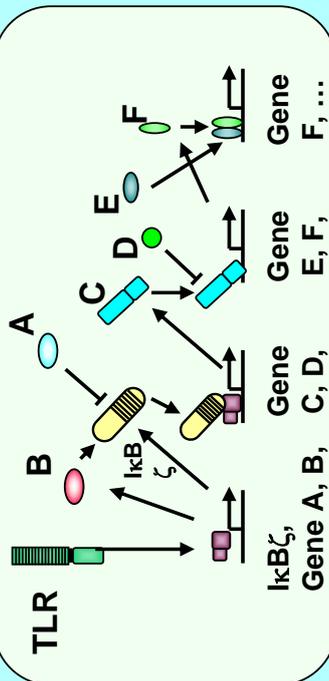
## 【部会における所見】

本申請者らによる自然免疫、特に **Toll-like Receptor** に関する研究は国際的に高い評価を得ている。また、これまでの実績から特別推進研究を遂行する能力は十分と判断される。今回の申請研究に関しては、目的の絞り込みや研究計画・方法の立案に独創性が欠如しているとの意見もあったが、自然免疫の研究が一段落したと考えられる現状で、世界的な業績を上げてきた申請者が本特別推進研究を通して、新規概念を創出することを期待する。

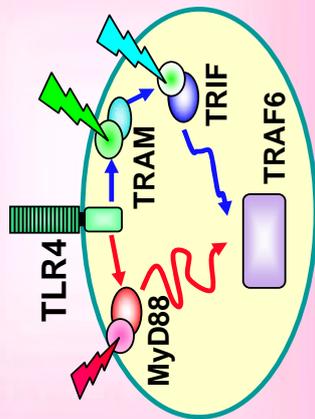
## 自然免疫に関わる分子群の同定と生体内における役割の解析



## 自然免疫応答のシステムバ イオロジー解析



## イメージングを用いた免疫細胞、 分子の時間的挙動の解析



自然免疫の全体像を明らかにする